

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 9 Mars 1910, à 1 heure

Par M. Louis VIOLLE

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Né à Langres (Haute-Marne), le 2 août 1881

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ACIDOSE

Contribution à l'étude de la Pathogénie du Coma diabétique

Président : M. ROGER, Professeur.

<i>Juges : MM. GAUCHER,</i>	}	<i>Professeurs.</i>
<i>MARIE, Pierre</i>		
<i>LEGRY,</i>		
		<i>Agrégé.</i>

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR DELAVIGNE,

1910

154

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N° 197

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 9 Mars 1910, à 1 heure

Par M. LOUIS VIOLLE

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Né à Langres (Haute-Marne), le 2 août 1881

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ACIDOSE

Contribution à l'étude de la Pathogénie du Coma diabétique



Président : M. ROGER, Professeur.

*Juges : MM. GAUCHER,
MARIE, Pierre
LEGRY,*

*} Professeurs.
Agrégé.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR DELAVIGNE,

1910

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M.	LANDOUZY.
Professeurs.....	MM.	
Anatomie.....		NICOLAS.
Physiologie.....		Ch. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....		N.
Pathologie médicale.....		DEJERINE.
Pathologie chirurgicale.....		N.....
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE.
Histologie.....		MARIE (Pierre).
Opérations et appareils.....		PRENANT.
Pharmacologie et Matière médicale.....		HARTMANN.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		GILBERT.
Médecine légale.....		CHANTEMESSE
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		THOINOT.
Pathologie comparée et expérimentale.....		CHAUFFARD
		ROGER.
		HAYEM.
Clinique médicale.....		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
Clinique des maladies des enfants.....		LANDOUZY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale..		GAUCHER.
Clinique des maladies nerveuses.....		BALLET (Gilbert).
		RAYMOND.
Clinique chirurgicale.....		QUENU.
		RECLUS.
		SEGOND.
Clinique ophtalmologique.....		DELBET (Pierre).
Clinique des voies urinaires.....		DE LAPERSONNE.
		ALBARRAN.
Clinique d'accouchements.....		PINARD.
		BAR.
Clinique gynécologique.....		RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique chirurgicale infantile.....		POZZI.
Clinique thérapeutique.....		KIRMISSON.
		ROBIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBE (Marcel).	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Le Secrétaire de la Faculté : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbations.

A MON PÈRE

Le Professeur JULES VIOLLE

MEMBRE DE L'INSTITUT

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES MAÎTRES

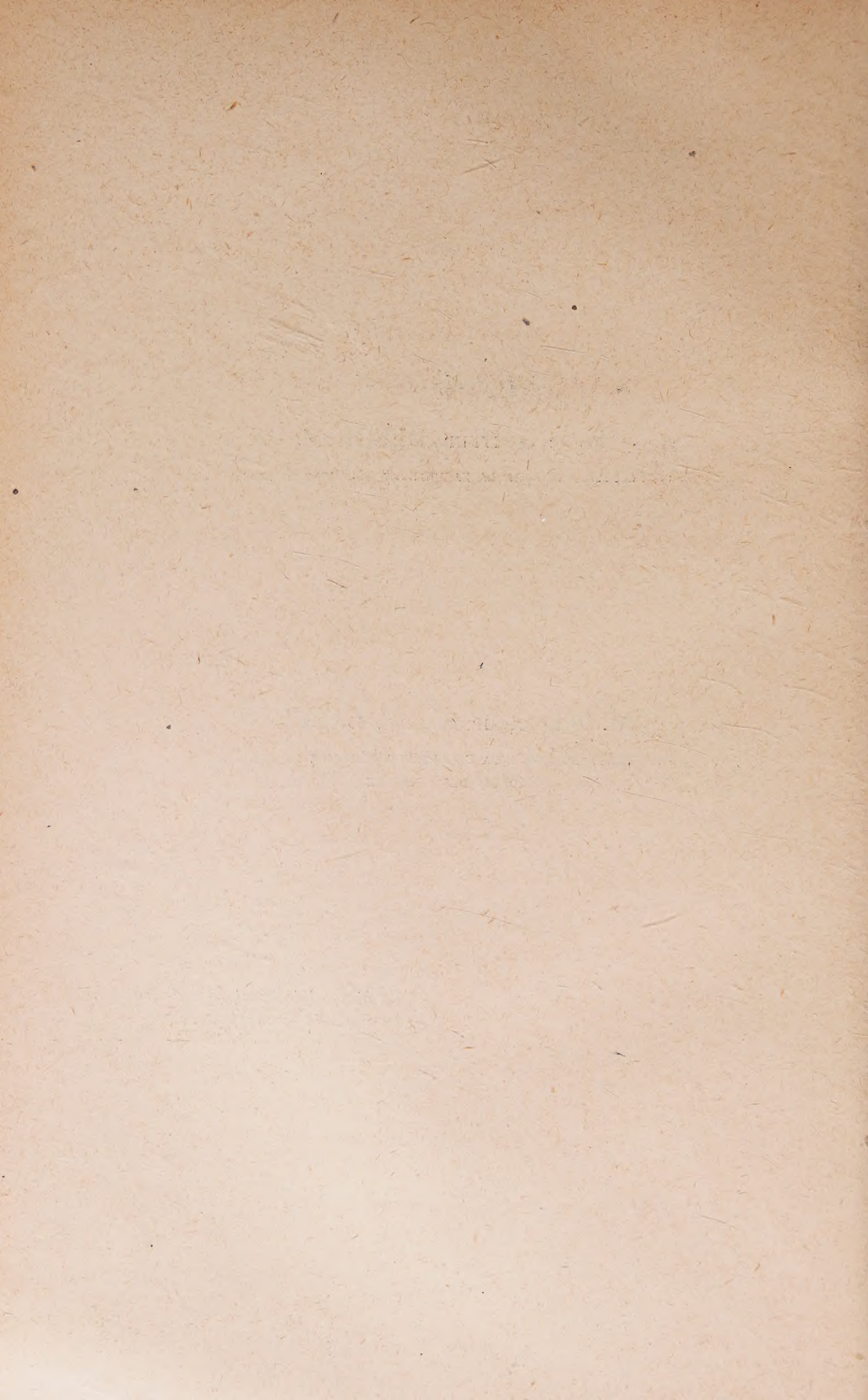
M. le Docteur DESGREZ

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

M. le Docteur MARCEL LABBÉ

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DES HOPITAUX

*En bien faible témoignage de ma
profonde reconnaissance.*



AVANT-PROPOS

Alors que j'étais externe de M. Marcel Labbé, à la Consultation de Laënnec, mon maître, déjà attiré vers ces questions d'alimentation et de régime en lesquelles son nom fait aujourd'hui autorité, s'occupait particulièrement du régime des diabétiques. Pendant cette année d'externat, je pus suivre avec un intérêt passionné les résultats brillants obtenus par sa méthode diététique, à la fois si délicate et si précise. Depuis cette époque, les questions relatives au diabète m'ont toujours vivement intéressé ; aussi est-ce avec grand plaisir que j'ai entrepris le présent travail à l'instigation de l'excellent maître qui n'avait cessé, au cours de mes études, de m'accorder l'aide précieuse de ses conseils.

Comme sur la première page de cet ouvrage, je ne saurais séparer dans ma reconnaissance le nom de mes deux maîtres, et il m'est doux de renouveler ici à M. Desgrez l'expression de ma sincère gratitude. Avec une affabilité extrême, il m'a accueilli dans son laboratoire, fourni toutes les facilités d'étude et donné des conseils, que sa haute compétence sur cette question encore nouvelle de l'acidose, rendaient particulièrement précieux.

Qu'il me soit permis d'ajouter sans plus tarder le

nom de M. Henri Labbé, chef du laboratoire de la Clinique Laënnec, dont l'expérience scientifique m'a été d'un grand secours.

M. le P^r Roger a bien voulu accepter de présider la soutenance de cette thèse. Ce n'est pas sans une certaine émotion que je lui rends ici l'hommage de ma vive et respectueuse gratitude.

Il m'a accueilli dans son service lors de ma première année d'externat et il a guidé ainsi mes premiers pas dans la médecine. Aujourd'hui, comme je quitte la Faculté où j'ai passé de si douces années, il veut bien encore que ce soit à lui que j'adresse mon dernier adieu d'étudiant. Maître de la pathologie expérimentale à la Faculté, il me témoigne, en acceptant ce travail de début, une bienveillance dont je lui suis profondément reconnaissant.

Je ne saurais enfin trop remercier mes autres excellents maîtres de l'externat, M. le P^r Quénu, M. le P^r agrégé Duval, dans les services desquels j'ai appris ce que pouvait être la chirurgie moderne ; M. le P^r agrégé Potocki qui m'a initié à l'art des accouchements avec sa grande autorité et sa charmante bienveillance ; M. le D^r Darier, le savant dermatologiste de l'hôpital Broca.

INTRODUCTION

Lasègue disait : « Le diabétique, s'il ne se soigne pas, sera emporté par la tuberculose ; s'il se soigne, il succombera au coma acétonémique. »

Près de la moitié des diabétiques meurt de coma. Et cette triste éventualité de la mort dans le coma se réalise habituellement avec une telle rapidité, pour une cause si minime, tant morale que physique, que le Pr Landouzy compléta l'aphorisme de Lasègue par cette phrase imagée : « Le diabétique est un colis fragile ! »

Est-ce à dire que ce seul coma acétonémique puisse survenir au cours d'un diabète ? Non pas. Tous les comas sont même relativement fréquents chez les diabétiques : coma urémique, coma de l'hémorragie cérébrale, coma du ramollissement cérébral, coma pneumonique, coma par collapsus cardiaque du glycémique à cœur gras. Mais ces comas ne constituent pas le « coma diabétique » ; ce sont, quand ils surviennent, des « comas chez les diabétiques ». Car le coma diabétique, proprement dit, forme un syndrome défini par ses allures cliniques et aussi sa pathogénie. Toutefois, si sa symptomatologie nous est bien connue aujourd'hui, sa pathogénie n'est pas encore tout-à-fait élucidée. De multiples théories ont été exposées. Cependant, depuis le jour où

l'odeur d'acétone de l'haleine et des urines frappa Petters, la théorie acétonique devint prépondérante. De nombreux travaux et thèses furent faits sur l'acétonurie, sur l'intoxication acétonique, le coma acétonémique. Le symptôme était si frappant qu'il semblait inutile d'aller chercher ailleurs les causes des phénomènes comateux, et pourtant, une étude plus approfondie montrait que l'acétone était insuffisante à elle seule pour les produire. D'autre part, on démontrait que le sang s'appauvissait en CO_2 dans des proportions telles qu'elles indiquaient une perte d'alcalinité considérable; enfin, on trouvait dans les urines une quantité énorme d'ammoniaque : cette ammoniaque ne devait être là que comme la marque d'une défense de l'organisme contre une acidose inconnue. Et c'est ainsi que, petit à petit, la théorie de l'acidose remplaça l'idée première de l'acétonémie. Indirectement, par des dosages de sels, par des dosages ammoniacaux, Magnus Lévy parvint à montrer que les urines des comateux qui guérissaient ou le cadavre de ceux qui succombaient, renfermaient des quantités énormes et égales d'acide. Mais, d'où venaient ces acides ? Comment agissaient-ils ? Quels étaient-ils ? Étaient-ce bien eux qui déterminaient la mort ? Si oui, comment la médication alcaline était-elle si peu active ? Autant de questions que nous exposerons dans la première partie de ce travail, afin de bien poser notre sujet. Dans une deuxième partie, nous ferons la critique expérimentale de l'acidose et nous essayerons de pousser la question un peu plus avant.

CHAPITRE PREMIER

PATHOGÉNIE DU COMA DIABÉTIQUE COMA-ACIDOSIQUE

1° Le Coma diabétique est une intoxication acétonémique.

De nombreuses théories pathogéniques ont été édictées tendant à expliquer le coma diabétique. Toutefois, à l'heure présente, et vu le sujet même de notre travail, il serait superflu, pensons-nous, d'insister sur la plupart d'entre elles.

Quel qu'en puisse être l'intérêt, nous ne ferons que citer :

La théorie lipémique, de Sanders et Hamilton.

La théorie rénale, de Ebstein, de Buhl.

La théorie de la déshydratation des tissus, de Bouchard, Brissaud, Vogel, Taylor.

Et nous exposerons longuement la théorie acétonémique ou, d'une façon plus précise, la théorie de l'intoxication acide :

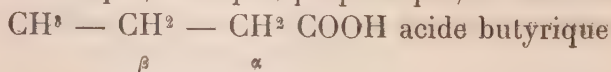
Aujourd'hui on s'accorde généralement pour considérer le coma diabétique comme une intoxication. Où les opinions commencent à diverger, c'est quand il s'agit de spécifier quel est l'agent de cette intoxication. La

réserve prudente qui voulait que Kussmaul parlât « d'intoxication diabétique » n'est toutefois plus de mise et, quelques rares auteurs mis à part, l'opinion courante, classique, est que l'on se trouve en présence d'une intoxication acide ; seulement on incrimine des acides divers : acide crotonique ; acide diacétique, acide β oxybutyrique, ou le produit de décomposition d'un de ces acides, l'acétone ; ou encore l'acide amino-butyrique ; ou même un acide indéterminé.

La présence dans les urines des acides diacétique, β oxybutyrique, et de l'acétone constitue, pour la clinique, l'acétonurie.

Au point de vue chimique l'acide β oxybutyrique (acide-alcool) $\text{CH}^3 - \text{CHOH} - \text{CH}^2 - \text{COOH}$, n'est pas un corps acétonique, comme l'acétone et l'acide diacétique. Cependant, comme il peut donner de l'acétone en passant par l'acide diacétique (MINKOWSKI), que ces 3 composés sont reliés entre eux par des relations de constitution chimique simple, qu'il existe une grande parenté entre ces corps, dont, suivant l'intensité des processus organiques, on retrouve, au cours des différentes analyses d'urines, des quantités différentes mais se contrebalançant, on a l'habitude, cliniquement, de les englober sous le nom général de corps acétoniques.

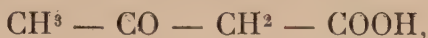
Les formules chimiques développées de ces corps montrent du reste d'une manière très frappante les rapports qui les unissent : partons de l'acide butyrique normal, acide monobasique, homologue supérieur des acides formique, acétique, propionique, 4^e de la série :



oxydons le chaînon β , nous avons un acide alcool en β , qui est l'acide β oxybutyrique,



remplaçons, dans cette formule, en le chaînon β , la fonction alcool par une fonction acétone :



nous avons l'acide diacétique, corps acétonique.

Supprimons, dans cette dernière formule, la fonction acide, nous avons l'acétone.



Nous voyons ainsi que des rapports simples unissent ces corps, et aussi que l'acide oxybutyrique n'est pas un corps acétonique.

La présence de ces corps dans le sang, en quantité particulièrement abondante au moment du coma, a fait désigner également le coma diabétique sous le nom de coma acétonémique.

Toutefois le rôle de ces corps dans la formation du coma est loin d'être élucidé ; on ne saurait encore considérer comme plus particulièrement influent tel ou tel d'entre eux ni être aussi affirmatif, aujourd'hui, que Raume, dans sa thèse de 1888, où il concluait :

Dans tous les cas de coma diabétique on se trouve en présence de l'acétone ; et tous les autres corps qu'on a voulu considérer comme causes productives du coma n'ont d'importance qu'en tant qu'ils donnent naissance à l'acétone.

Certains auteurs ont même regardé comme étant la cause du coma, d'autres acides que les précédents, Sternberg en particulier attribue le coma à un

acide voisin de l'acide β oxybutyrique, l'acide aminobutyrique $\text{CH}^3 - \text{CHAzH}^2 - \text{CH}^2 - \text{COOH}$. Cet acide est extrêmement toxique alors que, nous le verrons, l'acide β onybutyrique l'est extrêmement peu. Il se formerait aux dépens des matières grasses et serait transformé dans l'économie en acide β oxybutyrique, ce qui serait pour l'organisme un moyen de défense.

Mais l'acide amino-butyrique n'a jamais été trouvé chez les diabétiques; cette théorie en perd une grande part de sa valeur.

2° Les corps acétoniques se forment dans l'organisme, normalement et pathologiquement, aux dépens des albuminoïdes et des graisses et en quantité d'autant plus importante que l'économie est privée davantage d'hydrates de carbone.

D'après Jaksh, Engel, Argenson, l'acétone serait un produit d'excrétion normale : on le trouverait, en l'urine des sujets sains, dans la proportion moyenne de 1 centigramme par 24 heures. L'acide β oxybutyrique et l'acide diacétique font au contraire défaut dans les urines normales.

Pour Mauban, l'acétonurie physiologique ne serait pas un fait absolument démontré, bien que vraisemblable, mais, en tous cas, les chiffres donnés par ces auteurs pour l'exprimer seraient exagérés.

Le taux de l'excrétion acétonique, à l'état normal, est augmenté par une alimentation riche en matières azotées et en graisses. Et, à la suite des nombreux travaux effectués dans ces dernières années, en particulier par Von Norden, il semble démontré qu'à l'état pathologique,

l'acétone provienne surtout des albuminoïdes et des graisses et qu'elle est excrétée en plus grande quantité quand l'économie est privée d'aliments hydrocarbonés ; ce qui serait d'accord avec cette observation que le coma acétonémique se produit particulièrement chez les diabétiques soumis à un régime carné trop exclusif (qui précisément détermine une diminution du sucre) ou une à suppression trop absolue d'hydrates de carbone. C'est pourquoi, en dehors du diabète, on trouve aussi l'acétonurie, dans toutes les maladies s'accompagnant de forte dénutrition et conduisant à l'inanition et à l'autophagie.

Il est bien évident, en effet, que si une alimentation riche en albuminoïdes augmente le taux de l'acétone, l'inanition qui, comme le remarque Hugounenq, est au premier chef un régime carné, et même, à la dernière période, quand la glycosurie et les graisses ont disparu, un régime carné exclusif, doit produire l'acétonurie.

La clinique montre que l'action des graisses est faible. En donne-t-on en petite quantité, l'acétone n'apparaît pas. Augmente-t-on la dose considérablement, alors l'acétone apparaît, mais en quantité minime.

Beauvy, dans sa thèse de 1904, estime aussi que l'autophagie par excès de désassimilation, observée dans la fièvre, ou par manque d'assimilation comme dans l'inanition, semble être le facteur primordial de l'acétonurie. De même, expérimentalement en quelque sorte, l'acétonurie passagère consécutive à la chloroformisation serait en rapport avec l'inanition temporaire.

Par la diète absolue on voit rapidement l'excrétion normale d'acétone passer de 3 milligrammes environ par heure à 15 centigrammes, chez un sujet sain, pour

retomber bientôt au taux normal avec la reprise du régime ordinaire. L'odeur d'acétone a été également notée chez le nouveau-né insuffisamment allaité, pour disparaître lorsque l'alimentation devient suffisante.

A la suite de recherches récentes, Milian a décrit à côté de l'acétonurie diabétique une acétonurie dyspeptique que l'on rencontrerait surtout dans quelques états fébriles des enfants et serait liée à des troubles digestifs plus ou moins graves.

Argenson, interprétant et coordonnant les résultats des travaux de MM. Armand Gautier, Minkowski, Kulz, Wolpe et Naunyn, propose la théorie suivante :

L'acétone est le résultat d'un mode particulier d'hydratation des acides aminés qui prennent naissance dans la désintégration des matières protéiques ; cette hydratation donnerait de l'ammoniaque et de l'acide β oxybutyrique dont l'oxydation conduit à l'éther diacétique qui, par saponification, sous l'influence de l'alcalinité du sang, donne de l'acétone et de l'alcool.

Cette interprétation, comme le remarque le P^r Gérard, dans son *Traité des urines*, expliquerait bien cette remarquable corrélation constatée entre la production des corps intermédiaires qui des albuminoïdes conduisent à l'acétone, et montrerait comment cette suite de réactions, portant à l'état normal sur une si infime proportion des matériaux qui constituent nos tissus, peut prendre, sous l'influence d'une perturbation générale de la nutrition, une importance considérable, et modifier dans une certaine mesure l'ordre et la nature des réactions biochimiques caractérisant la vie des tissus.

3° Le coma est la conséquence de l'augmentation brusque dans l'organisme des corps acétoniques. Quelle est la cause de cette augmentation ?

Il est donc admis, aujourd'hui, à peu près par tous les auteurs, que :

1° Les corps acétoniques se forment normalement et pathologiquement dans l'organisme aux dépens des graisses et des albuminoïdes et en quantité d'autant plus importante que l'économie est privée davantage d'hydrates de carbone ;

2° Le coma est la conséquence de l'augmentation dans l'organisme de ces corps acétoniques. Mais, quelle est la cause de cette augmentation ?

Les causes extérieures, morales ou physiques, ne sauraient en donner la raison. Elles sont prédisposantes et occasionnelles, mais non déterminantes.

On a pensé que cette augmentation pouvait être la résultante de la grande déperdition d'albumine constatée en certains cas, ce qui concorde parfaitement avec les notions que nous possédons de l'origine même des corps acétoniques. Seulement, dans nombre de cas de coma, cette perte considérable de l'organisme en substances ternaires n'a pu être constatée.

La présence, en moindre quantité, du sucre dans l'organisme déterminant une augmentation des acides, quelques auteurs furent enclins à considérer le coma comme résultant de la diminution brusque de production du sucre. Nous avons vu, en effet, que la suppression trop absolue d'hydrates de carbone jointe à un régime carné trop exclusif déterminait plus particulièrement le coma

chez les diabétiques. Bien plus, on sait que chez les sujets sains on peut provoquer la formation, en plus ou moins grande abondance, de corps acétoniques, en privant rigoureusement l'organisme d'hydrates de carbone. Et l'on conçoit facilement que ce fait ait une importance considérable au point de vue thérapeutique. D'autre part, il est très remarquable de voir que les mêmes causes, morales ou physiques, favorisent et l'augmentation du sucre et l'apparition du coma ; que la glycosurie devienne plus intense à la suite d'émotions, de chagrins, ou d'efforts, de fatigues, de surmenage, et que le coma apparaisse également précédé de ces mêmes causes. Evidemment, ces seules considérations ne sauraient permettre de conclure à une relation de cause à effet entre l'augmentation de la glycosurie et le coma. Un désaccord, qui n'est sans doute qu'apparent, semble cependant en résulter.

Au reste, d'Argenson a soutenu qu'il n'y avait aucune relation entre les quantités de sucre et d'acétone éliminés, ni entre l'excrétion de l'urée et celle de l'acétone.

Toutefois, il n'est pas facile d'établir ou de contredire de semblables rapports, parce que les acides n'apparaissent pas seulement au moment même de l'augmentation de la glycosurie, mais qu'ils peuvent exister déjà en grandes quantités dans l'organisme. Aussi est-ce seulement chez des sujets à diabète léger s'accompagnant d'une acidité minime que l'on peut envisager la corrélation qui existe entre l'élimination du sucre et l'augmentation des acides.

Von Spitzer (cité par Magnus Lévy) aurait dans ces conditions constaté l'apparition très nette d'un coma

acide coïncidant avec une augmentation brusque et considérable (dans le rapport de 1 à 10) de la glycosurie.

Dans ces cas de diabète léger, à acidémie légère, l'apparition d'une acidémie grave coïncidant avec une augmentation remarquable du sucre dans les urines comporte certainement un grand intérêt.

Embden, Salomon, Schmidt (cités par le Pr Roger dans son livre : *Digestion et Nutrition*, Paris, 1910) font jouer au foie un rôle important dans la formation des corps acétoniques. Ayant retiré le foie d'un chien normal, ils déterminent *in vitro* une circulation artificielle dans cet organe avec du sang défibriné et constatent après une heure la formation de 12 milligr. de corps acétoniques. Le foie normal produit donc des corps acétoniques. L'expérience renouvelée avec un foie de chien glycémique détermine une production beaucoup plus considérable de ces corps : 68 milligr. 29 en une heure.

Mais si le foie fabrique normalement des corps acétoniques, normalement aussi, il les détruit lorsque leur quantité est trop considérable ; tandis qu'au cours du diabète il peut encore fabriquer ces corps, mais il ne peut plus les détruire. Geelmyden injecte sous la peau d'un animal normal de l'éther diacétique : il en retrouve une certaine quantité dans les urines. Il renouvelle la même expérience en injectant simultanément une certaine quantité de sucre et ne retrouve plus trace d'éther diacétique dans les urines.

Ainsi, normalement le foie, d'après ces auteurs, produit des corps acétoniques et, normalement, les détruit, s'il a du sucre à sa disposition. Dans le diabète, il produit

encore des corps acétoniques, mais il est incapable d'utiliser le sucre pour leur destruction.

4° Les corps acétoniques sont peu toxiques. C'est par leur acidité qu'ils jouent dans la pathogénie du coma leur rôle primordial. L'organisme lutte par formation d'ammoniaque.

Si le coma diabétique est sous la dépendance d'un envahissement de l'organisme par les corps acétoniques, comme ces corps ne sont pas nocifs par eux-mêmes, ils ne peuvent agir que par leur acidité et le coma diabétique est bien une intoxication acide. Telle est la proposition capitale de la théorie du coma acidémique ; et, comme argument en faveur de cette théorie, ses partisans, en particulier les auteurs allemands avec Magnus Lévy, invoquent ce fait que les corps acétoniques se rencontrent normalement, chez l'individu sain ; que, d'autre part, ils existent au cours de nombreuses autres affections non comateuses ; que chez les animaux bien portants on les observe également. Alors, s'ils ne déterminent pas le coma, c'est qu'en tant qu'acides ils sont en quantité insuffisante. D'après M. Lévy, l'homme pourrait en supporter l'injection de 20 gr. et plus en une seule fois, sans troubles. Il les transformerait complètement en acide carbonique et eau. Ce ne sont donc pas des propriétés pharmacologiques particulières qui les rendent nocifs, mais bien seulement leur caractère acide, lorsqu'ils sont, comme dans le coma diabétique, en quantités considérables. Il est des cas alors, où ils peuvent, en effet, atteindre les proportions colossales de 150 à 200 gr., comme nous le verrons plus loin.

En réalité, tout ceci est très imprécis. Si l'on rencontre en effet dans l'urine des sujets sains de l'acétone, à la dose bien faible de 1 centigramme en moyenne, par 24 heures, les autres corps acétoniques y font absolument défaut, comme nous l'avons déjà vu.

Et précisément si l'acétone est peu toxique, encore l'est-elle un peu, les acides diacétique et β oxybutyrique le sont bien davantage.

M. Desgrez qui a déterminé leur toxicité pour le lapin a trouvé :

	DOSE MORTELLE par kg de lapin.	
Acétone.....	4	gr. 355
Ac. diacétique.....	2	174
Ac. β oxybutyrique.....	1	590

Quant aux affections, encore mal étudiées à ce point de vue, au cours desquelles on observe l'acétonurie, il est loin d'être démontré qu'elles soient toujours non comateuses : M. Marcel Labbé a observé des comas acétoniques, en dehors du diabète et symptomatologiquement identiques au coma diabétique.

En résumé : les composés acétoniques sont toxiques et si cette toxicité est très faible pour l'acétone, que l'on trouve du reste normalement dans les urines, elle est 2 fois plus considérable pour l'acide diacétique et 3 fois plus forte pour l'acide β oxybutyrique.

Certains auteurs estimant que la théorie acidémique du coma était insuffisante à elle seule pour expliquer la formation de ce syndrome, ont pensé qu'à côté de l'action primordiale des acides il fallait faire jouer un certain

rôle aux toxines. La théorie toxique du coma n'était pas nouvelle, mais ses partisans soutenaient un coma purement toxique. Klemperer considère même l'acidémie, indéniable, comme une conséquence de l'intoxication toxique.

Lépine qui fut un des premiers à voir dans cette intoxication acide « autre chose qu'une intoxication acide vulgaire », admet comme probable cette coexistence des substances toxiques avec les corps acétoniques, « le coma n'étant toutefois que l'aboutissant de l'intoxication par l'acide β oxybutyrique ».

Et cependant Wolpe, Rumpf, Munzer et Strasser, Hugounenq (cités par Lépine dans son livre : *Le diabète sucré*) n'auraient pu déceler d'acide butyrique dans l'urine des diabétiques comateux.

Ainsi 4 théories principales tendent actuellement à expliquer le coma diabétique :

a). La théorie de Sternberg, de l'acide amnio-butyrique ;

b). La théorie de Embden, Salomon, Schmidt : Le foie est incapable d'utiliser le sucre pour détruire les corps acétoniques qu'il forme.

c). La théorie de l'acidose acétonique ;

d). La théorie de l'ammonihémie : L'organisme réagit par formation d'ammoniaque. La présence en excès des sels ammoniacaux, tous très toxiques, est cause du coma.

Toutes ces théories reconnaissent d'ailleurs une acidémie, que ce soit par tel ou tel acide, par tel ou tel mécanisme.

Exposons donc maintenant la théorie de l'acidose, qui est le sujet même de ce travail :

5^e Théorie de l'intoxication acide.

La théorie de l'intoxication acide, regardée comme cause du coma diabétique, remonte aux expériences de Walter, en 1877.

Ces expériences avaient pour but de voir jusqu'à quel point l'organisme était capable de se défendre contre les acides au moyen des alcalis du sang ; d'apprécier la diminution de l'alcalinité des milieux dans cette lutte pour neutraliser les acides.

Walter choisit comme animaux d'expériences des lapins, animaux herbivores, et des chiens, animaux carnivores.

Chez les lapins, les phénomènes d'intoxication furent nets. L'injection dans l'estomac de petites doses, 0 gr. 09 d'acide chlorhydrique par kilogramme de poids corporel, ou des quantités équivalentes d'acide phosphorique, ou salicylique, déterminaient la mort, avec accélération des battements cardiaques et augmentation de la fréquence et de la profondeur des mouvements respiratoires ; le sang perdait la plus grande partie de son alcalinité, de sorte que le volume d'acide carbonique, contenu dans le sang artériel, à l'état de carbonates et de bicarbonates, tombait de 28-33 p. 100, taux normal, à 2-8 p. 100.

Dans les mêmes conditions, les chiens, animaux carnivores, réagissaient différemment. Tout d'abord on ne pouvait pas obtenir d'intoxication aiguë avec des doses massives ; quant à l'injection de petites doses elle était suivie de l'apparition d'une grande quantité d'ammoniaque dans les urines.

Ainsi le chien était réfractaire à l'intoxication acide, grâce à la propriété qu'il a de neutraliser les acides par une formation abondante d'ammoniaque (nous relaterons plus loin les expériences contradictoires et si précises de Szili). Et ce qui prouvait bien que la mort du lapin était due à l'intoxication acide, c'est que la vie pouvait lui être rendue, pour ainsi dire, au moyen d'une dose suffisante d'alcalin. En effet, si, à l'animal intoxiqué par un acide comme il est dit précédemment, au moment où la mort devenait imminente, alors que la motilité était impossible, la respiration suspendue, le cœur à peine perceptible, on injectait une quantité suffisante de bicarbonate de soude dans une veine, l'animal se redressait, renaissait en quelque sorte à la vie, et, au bout d'une heure était redevenu absolument normal.

De là au coma diabétique en tant qu'intoxication acide il y avait encore loin.

C'est Stadelmann qui, le premier, aperçut le rapport qui pouvait exister. Au cours de nouvelles expériences, faites dans la clinique de Naunyn, il trouva, dans des cas graves de diabète, des quantités énormes d'acide crotonique qui, on le montra plus tard, n'était qu'un produit de transformation de l'acide β oxybutyrique.

De suite, voyant le rapport qui existait entre les symptômes de l'empoisonnement acide du lapin avec ceux du coma diabétique, il conclut que ce dernier était dû à un empoisonnement causé par un acide, vraisemblablement un acide organique. Et il déduisait logiquement de cette conclusion une thérapeutique alcaline du coma.

Si intéressantes qu'elles fussent, ces conclusions et

déductions étaient certes un peu hâtives et reposaient sur des bases peu solides.

Minkowski, par des expériences précises, confirma ce que Stadelmann avait avancé. Il réussit à démontrer que dans le coma diabétique (comme dans les expériences de Walter sur le lapin) le sang s'appauvissait en CO^2 pour n'en contenir plus que 10 % et même moins encore. Or, de ce fait résultait une perte d'alcalinité telle qu'il n'en existe dans aucune autre maladie (1). Il mit également en évidence l'augmentation considérable de l'acide oxybutyrique au moment du coma, de 24 à 53 gr. par jour. Enfin il réussit à sauver une jeune diabétique, plongée en plein coma, en lui donnant 100 grammes de $\text{CO}^3 \text{NaH}$.

Hallevarden constata une exagération de la formation de l'ammoniaque, chez l'homme, plus particulièrement au cours du diabète, mais aussi dans certains autres états morbides caractérisés par des troubles de la nutrition et de l'assimilation. Et, ainsi que Walter, il considéra cette exagération de la sécrétion de l'ammoniaque comme un moyen de sauvegarde employé par l'organisme contre

(1) Benedict, dans un article critique sur la théorie acétonique du coma diabétique (*Pflüger Archiv*, t. 115), rapporte que cet amoindrissement de la richesse du sang en CO^2 , jusqu'à 10-12 %, a été trouvé également par Krause au cours de maladies fébriles (tuberculose miliaire, suivie de mort ; érysipèle, suivi de guérison) sans que le coma se fût montré ; et d'autre part, Krause, sur 3 cas de coma diabétique étudiés, n'aurait dans l'un observé ni diminution de CO^2 dans le sang, ni augmentation de l'ammoniaque dans l'urine ; et cependant, cliniquement, ce cas ne se distinguait en rien des deux autres qui s'accompagnaient nettement d'une hyperproduction d'acide et d'une diminution de CO^2 dans le sérum. Krause en conclut que l'intoxication acide et le coma diabétique ne sont pas équivalents ; que la diminution de l'alcalinité du sang n'est qu'une particularité propre à certaine forme de coma diabétique.

l'action des acides qui s'y forment sous l'influence de ces états morbides.

L'ammoniaque sature ces acides et donne des sels neutres qui apparaissent dans les urines. Magnus Lévy montre que pour 1 gramme d'acide oxybutyrique il faut 0 gr. 163 d'ammoniaque, ou, en d'autres termes, que 1 gramme d'ammoniaque correspond à 6 gr. 12 d'acide. Ainsi le dosage de l'ammoniaque renseigne-t-il exactement sur la quantité d'acides éliminés ; si à la place de 1 gramme d'ammoniaque par litre, comme dans l'urine normale, on en trouve 3 ou 4 gr., on peut conclure avec certitude à la présence de quelque 10 à 15 gr. d'acide oxybutyrique par litre d'urine.

Ainsi en est-il tant que la saturation des acides par l'ammoniaque peut se faire. Et les accidents sont alors minimes. Mais la saturation devient-elle impossible, le coma survient. Certains auteurs, se basant sur ce fait que les sels ammonicaux sont tous très toxiques, ont au contraire considéré le coma comme résultant de la formation exagérée de ces sels.

En fait la théorie de Stadelmann se confirmait de tous points. Cependant peu de cliniciens l'admettaient encore, invoquant que dans l'urine des comateux on trouvait rarement des quantités considérables d'acide β oxybutyrique, et aussi que la thérapeutique nouvelle était loin de donner les résultats indiqués.

Il fallait réfuter ces deux arguments. Magnus Lévy montra que les grandes quantités d'acide, que l'on prétendait ne pas trouver dans les urines, y existaient cependant, et même en quantité plus considérable qu'on ne le croyait jusqu'alors. Dans l'urine de 24 heures de deux

enfants qui, à la période toute terminale du coma, furent sauvés par l'introduction dans l'organisme de doses considérables de bicarbonate de soude, il trouva une fois 143 grammes, une autre fois 108 grammes d'acide oxybutyrique et d'acide diacétique.

Le tableau suivant de M. Lévy montre d'une façon typique l'élimination des acides avant, pendant et après, un cas grave de coma chez une fillette de 12 ans :

DATES	URINES par litre	<i>a</i> ACIDE DIACÉTIQUE par grammes	<i>b</i> ACIDE OXYBUTYRIQUE par grammes	<i>a+b</i> par gramme	DOSES DE bicarb. de soude par grammes
19	2,5	8,9	32,6	41,5	15
20	2,75	10,2	30,2	40,4	18
21	2,6	8,7	39,1	47,8	18
22	6,0	13,9	79,4	93,3	109
23	7,1	26,4	81,2	107,6	102
24	4,0	10,6	46,4	57,0	45
25	3,95	10,6	35,2	45,8	36

Lorsque la mort ne survient pas et que l'on peut observer la marche de l'élimination après le summum de gravité du coma, on voit une diurèse abondante faciliter l'élimination.

Si la diurèse ne se fait pas, si les urines deviennent moins abondantes (et c'est la règle dans les cas qui se terminent par la mort), les acides restent dans l'organisme. On ne peut alors les déceler que par l'autopsie. Et Magnus Lévy montra, en effet, par plusieurs recherches, que 100 à 200 grammes d'acide β oxybutyrique et diacétique étaient accumulés dans le cadavre, c'est-à-dire des quantités précisément égales à celles recueillies dans l'urine en cas de guérison.

D'autre part, dans les expériences de Walter, c'étaient

aussi des quantités équivalentes (d'après la valeur acide de l'acide employé et le poids du lapin en kilog.) d'acide chlorhydrique qui avaient déterminé la mort du lapin.

Enfin, il résultait encore de ces expériences que, si dans beaucoup de cas la thérapeutique alcaline n'avait pas réussi, et ne pouvait réussir, c'était uniquement parce que pour neutraliser de semblables quantités d'acides, 20, 40, ou même 60 grammes de bicarbonate de soude étaient par trop insuffisants. Il fallait donner, comme dans le cas de guérison de la clinique de Naunyn, 100 à 200 grammes de bicarbonate.

L'école de Naunyn expose ainsi, avec enthousiasme, les résultats remarquables obtenus au moyen de cette thérapeutique alcaline, véritablement formidable. En France, jusqu'à ce jour, que je sache, de telles injections alcalines n'ont pas été pratiquées.

Le Pr Lépine, qui fut le premier chez nous à recommander la médication alcaline intensive dans le coma diabétique, n'a jamais obtenu avec elle des résultats comparables à ceux des Allemands ; mais combien aussi les doses employées sont-elles éloignées des leurs ! Il a pu déterminer des retours à la connaissance pendant seulement quelques heures ; ce qui est déjà un résultat important.

Mais devant cette efficacité, moins brillante qu'il ne l'espérait, de la médication alcaline, il ne peut s'empêcher de considérer cette intoxication acide comme autre chose qu'une « intoxication acide vulgaire » ; et il attribue aux leucomaïnes, trouvées dans le sang des diabétiques, une certaine part dans la détermination du coma.

Le P^r Hugounenq neutralise, *in vitro*, le sang retiré par ponction de la vessie d'un diabétique en plein coma ; puis il l'injecte à un lapin et constate que ce sang a perdu ainsi, par neutralisation, les $\frac{2}{3}$ de sa toxicité. Ainsi l'acidité jouait dans la toxicité de ce sang les $\frac{2}{3}$ du rôle, mais $\frac{1}{3}$ reste qui n'est pas du ressort de l'acidité. Il existe donc dans le sang du diabétique comateux un élément toxique, qui agit par lui-même, en tant que poison, et contribue au développement de la toxhémie.

D'après cette étude il semble donc que l'intoxication acide du sang joue un rôle capital dans la formation du coma diabétique, mais que, si considérable que soit ce rôle, il n'est ni absolu, ni unique, et que l'on ne saurait résumer la question pathogénique en cette simple formule : le coma diabétique est une acidémie. Toutefois les résultats expérimentaux et cliniques si brillamment exposés par l'école de Naunyn devaient nous engager à répéter ces expériences.

A l'appui de la théorie acide, contre la théorie acétonique, ne venait-il pas s'ajouter encore cette constatation clinique, que nombre de diabétiques présentent de l'acétone dans leurs urines, parfois en quantité considérable, et pendant un temps prolongé, sans qu'apparaisse aucun phénomène comateux ; alors qu'au contraire les malades qui présentent une réaction de Gerhardts très forte sont menacés d'un coma rapide ou tout au moins de ces petits signes prémonitoires de l'intoxication acide qu'une thérapeutique alcaline intense et précoce peut faire rétrograder.

Enfin, chez beaucoup de diabétiques qui meurent dans le coma, l'haleine et les urines ne dégagent pas

l'odeur d'acétone, alors que cependant les urines présentent une forte réaction de Gerhardt.

Aussi, avec M. Marcel Labbé, dont les propositions précédentes résument les constatations cliniques, doit-on conclure : dans les urines, la réaction de Gerhardt, forte, a une signification pronostique grave, que n'a pas la réaction de Lieben, même si la quantité d'acétone qu'elle indique est considérable.

CHAPITRE II

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACIDOSE

Dans cette partie expérimentale de mon travail, j'ai essayé tout d'abord de refaire, dans un but critique, les expériences rapportées dans le précédent chapitre, afin de me rendre compte si, effectivement, les acides déterminaient les phénomènes comateux décrits par les auteurs allemands, et si ces phénomènes disparaissaient, aussi promptement qu'ils le relataient, sous l'action de doses proportionnées d'alcalins.

A cet effet, j'ai repris tout d'abord les expériences de Walter, qui étaient comme la base de tout l'édifice ; malheureusement, il ne m'a pas été donné de posséder des renseignements précis sur la manière dont opéra cet auteur. Je sus seulement qu'il employait 0 gr. d'HCl par kilog. de lapin et qu'il faisait parvenir cette dose mortelle par la voie stomacale. Mais le degré de dilution de l'acide, le mode d'ingestion, le temps en lequel cette ingestion était faite, me restaient inconnus. Aussi ai-je été obligé d'opérer selon une technique propre : d'après la méthode indiquée par le Pr Bouchard, l'acide a été directement injecté dans le torrent circulatoire, par la veine marginale de l'oreille et, d'une manière générale, j'ai opéré comme il suit :

Dans une solution de sérum artificiel à 0 gr. 85 ‰, il est versé une certaine quantité (variable avec les expériences) d'acide chlorhydrique. La solution, portée à la température du corps de l'animal, lui est injectée en quantité proportionnelle à son poids et telle que la dose mortelle par kilogramme de poids corporel parvienne dans son organisme en un temps voulu.

Par 9 décigrammes d'acide chlorhydrique par kilogr. de lapin, j'ai pensé qu'il fallait entendre 9 décigrammes de la solution d'acide chlorhydrique habituelle, concentrée, des laboratoires, à 22° Baumé, qui contient un peu plus du tiers de son poids d'HCl (35,39 ‰ d'HCl) et non pas 9 décigrammes d'HCl, proprement dit, qui représenteraient une solution acide presque 3 fois plus forte. Or, nous verrons que la dose ainsi comprise est déjà trop active.

Toutes mes expériences ont été faites sur le lapin, animal herbivore.

La grande distinction entre les animaux carnivores et herbivores, au point de vue de la propriété qu'ils auraient de neutraliser ou non les acides, est du reste discutée. Szili, dans des recherches expérimentales sur l'intoxication acide (*Arch. de Pflüger*, 1906, t. 115), est arrivé en effet à un résultat tout contradictoire de ceux de Salkowski, Lassar, Walter, dont j'ai fait mention précédemment, et il a montré par des expériences précises que les chiens (carnivores) supportaient l'introduction d'acides dans leur organisme pendant un temps beaucoup plus court (environ 34 minutes) et par conséquent d'une façon beaucoup plus défectueuse que les lapins (herbivores)

qui toléraient une injection identique pendant 50 minutes environ.

D'autre part, dans un travail tout récent (1909), Epinger et Tedesko reconnaissent une sensibilité particulière aux herbivores pour l'intoxication acide. Ils attribuent au contraire, comme Salkowski, Walter, une résistance relative aux carnivores. Cette résistance proviendrait de ce que ces derniers trouvent dans leur alimentation, riche en protéiques, NH_3 nécessaire à la neutralisation des acides ; ils perdent cette résistance si on les met au jeûne ou si on leur donne des rations exemptes de N. Les acides aminés, l'urée (non les amides) introduits sous la peau, agissent comme les protéiques. Inversement, le lapin est protégé contre l'intoxication acide, quand on lui donne beaucoup d'albumine, et son urine devient plus riche en sels ammoniacaux.

Acide chlorhydrique.

Expérience I. — 8 novembre. — Lapin de 1 kilogr. 840.

Solution de 1 gr. 80 d'acide chlorhydrique dans 100 gr. de sérum.

Il ne peut être injecté que 5 décigr. 9 par kilogr.

Une légère dyspnée et une accélération marquée des battements cardiaques furent les seuls résultats.

Le lendemain le lapin était tout-à-fait normal.

Expérience II. — 9 novembre. — Lapin de 1 kilogr. 765.

Les 9 décigrammes d'HCl par kilogr. sont exactement injectés. L'expérience dure une heure.

Il est donc, bien certainement, éliminé au cours de l'expérience une certaine quantité d'acide dans la vessie, mais le lapin n'a pas uriné.

La dyspnée devient rapidement intense : les mouvements respiratoires, d'abord lents et extrêmement profonds, s'accroissent, restant profonds ; les battements cardiaques se font rapides, puis incomptables.

Le lapin ne fait aucun mouvement pour se débattre dans l'appareil de contention qui le maintient. L'injection terminée, l'animal est libéré, il essaie de se tenir sur ses pattes, mais il tombe bientôt sur le flanc ; la mort survient aussitôt, accompagnée de quelques spasmes diaphragmatiques. Donc, mort violente non précédée de coma. Il a été impossible de pratiquer l'injection alcaline.

Expérience III. — 10 novembre. — Lapin de 4 kilog. 840.

L'expérience précédente, est renouvelée dans les mêmes conditions, dans le même temps.

Durant l'injection l'animal présente les mêmes symptômes que celui de la veille.

Détaché de l'appareil de contention, il fait quelques efforts pour se maintenir sur ses pattes, a une dyspnée très intense, aux inspirations larges et profondes ; sa température s'abaisse, ses pattes se refroidissent ; l'œil est terne ; il fait quelques mouvements convulsifs.

L'injection de bicarbonate de soude est commencée immédiatement, mais la première seringue n'est pas encore injectée que le lapin est mort.

Expérience IV. — 11 novembre. — Lapin de 2 kilog. 400.

Il est injecté seulement 7 décigrammes par kilog. (toujours d'une solution à 1,80 %), mais en 20 minutes seulement.

Pendant l'expérience : dyspnée.

Après l'expérience : dyspnée intense, 112 mouvements respiratoires par minute.

L'animal remue d'abord légèrement, puis reste immobile.

Après une 1/2 heure on note 115 mouvements respiratoires par minute ; la température s'abaisse ; le poil se hérisse ; le lapin, toujours immobile, est roulé en boule, agité de frissons.

3/4 d'heures après, la respiration se fait plus lente, plus superfi-

cielle, plus bruyante ; le lapin, toujours en boule, fait quelques pas si on le pousse ; 1 heure après il marche dans la salle.

L'état général est bon ; et il est évident que l'injection alcaline est inutile.

Le lendemain, en effet, l'animal est tout-à-fait bien portant.

Expérience V. — 13 novembre. — Lapin de 2 kilog. 50.

Il est cette fois injecté 9 décigrammes par kilog., mais en $3/4$ d'heure.

Pendant l'expérience la respiration devient haletante, inverse à certains moments vers la fin. L'animal a de nombreux mouvements convulsifs et des tremblements. Après l'injection, ramassé sur lui-même, le poil hérissé, il est agité d'un tremblement continu. Il remue de temps en temps la tête comme pour chercher sa nourriture et fait quelques pas. Il ne reste jamais tout-à-fait tranquille et ne présente aucun phénomène comateux.

$3/4$ d'heure après, l'état général semble bon ; le lapin fait spontanément quelques pas, s'arrête, repart. Autant qu'il est permis d'en juger par les expériences précédentes, sa vie ne semble pas en danger.

L'injection de bicarbonate de soude est toutefois pratiquée. Il faut, d'après le calcul ($\text{CO}^3 \text{NaH}$: 84, HCl : 36,5) un peu plus du double, en poids, de $\text{CO}^3 \text{NaH}$ pour neutraliser HCl . Il fallait donc dans le cas particulier injecter au moins 5 grammes de bicarbonate de soude. Or, injecter cette dose de bicarbonate en solution isotonique était impossible. D'après la détermination, faite avec l'appareil de congélation de Claude et Balthazard, sachant que le point de congélation du sang de lapin généralement adopté était $0^\circ, 56$, il aurait fallu employer une solution à 9 gr. 9 $\text{o}/_{\text{oo}}$, soit injecter près de 500 cent. cubes de liquide. Et cela était d'autant plus impossible que l'animal avait déjà reçu une injection de

100 grammes de solution acide. Les désordres que pouvait déterminer immédiatement la concentration moléculaire exagérée semblaient donc encore moins graves que ceux qui devaient suivre la pléthore du système vasculaire. Aussi, malgré les troubles considérables que pouvait produire l'anisotonie, j'ai injecté dans la veine marginale, 6 grammes de bicarbonate de soude dans 60 grammes d'eau distillée tiède. Sans doute il aurait été préférable d'injecter la solution dans le tissu cellulaire sous-cutané, alors le degré de concentration de la solution aurait été modifié par la réaction des tissus ambiants; mais l'absorption se serait faite trop lentement, et en tous cas, cette injection ne saurait se faire chez l'homme car elle détermine rapidement des troubles graves (sphacèles, gangrènes) au niveau de l'injection.

Les 60 centimètres cubes de la solution au dixième de bicarbonate de soude sont injectés en vingt minutes.

L'injection détermine chez l'animal une grande agitation. Après l'injection il se ramasse en boule, les paupières mi-fermées, la respiration rapide, mais il fait toujours des mouvements comme pour chercher sa nourriture. Une 1/2 heure après, la respiration est redevenue normale; plus de tremblements, le poil n'est plus hérissé, l'animal remue, marche dans la salle.

Il est mis en observation pendant 5 jours. Après une diurèse abondante, 250 cent. cubes d'urines acides, très denses (1050) les urines tombent à 150 cent. cubes, plus claires, moins chargées. L'animal augmente de poids, et redevient absolument normal.

Tels sont les résultats que j'ai obtenus au moyen d'injections avec l'HCl. Ils sont bien différents de ceux de Walter et des auteurs allemands qui ont repris ses expériences.

A aucun moment je n'ai pu obtenir de phénomènes véritablement comateux. Au reste les injections acides, suivant la dose, le degré de concentration et la rapidité d'injection, tuent immédiatement ou ne tuent pas. J'ai varié mes degrés de concentration et mes temps d'expérience de manière à obtenir la dose qui sans tuer aussi violemment, déterminerait cependant une mort prochaine. Je n'ai pu l'obtenir. Si l'injection de bicarbonate de soude a le temps d'être pratiquée, c'est, semble-t-il, que la mort ne doit plus survenir ; aussi observe-t-on une survie remarquable.

N'ayant pu obtenir de phénomènes comateux nets avec l'acide chlorhydrique, j'ai recherché si avec des acides autres que des acides minéraux, des acides organiques, plus analogues aux acides β oxybutyrique et diacétique, tel que l'acide butyrique, générateur de l'acide β oxybutyrique, tel que l'acide lactique qui possède comme l'acide β oxybutyrique une fonction alcool secondaire dans sa molécule, les résultats ne seraient pas différents.

Je repris l'expérience tout d'abord avec l'acide lactique $\text{CH}^3 - \text{CHOH} - \text{COOH}$, acide alcool dont l'acide β oxybutyrique $\text{CH}^3 - \text{CHOH} - \text{CH}^2 - \text{COOH}$ est l'homologue supérieur, puis avec l'acide butyrique $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{COOH}$ acide monobasique, sans fonction alcool.

Acide lactique.

Expérience VI. — 16 novembre. — D'après les recherches de M. Desgrez, la dose mortelle d'acide lactique pour 1 kilog. de lapin

est de 1 gr. 095. Je me basai sur ce nombre. Une solution à 3 % est préparée avec de l'acide lactique pur à 25° Baumé, dans un sérum artificiel à 0,85 %, tiède.

Lapin de 1 kil. 710.

1 gr. 09 sont exactement injectés par kilog. de poids corporel.

Après l'injection, poussée en un quart d'heure, l'animal est en proie à une dyspnée très vive ; il est agité de tremblements et de frissons ; mais il n'est pas somnolent ; il remue toutefois peu.

Après une demi-heure, il se met en boule, ferme de temps en temps à demi les yeux et reste presque immobile.

Après trois quarts d'heure, la respiration se ralentit, devient difficile, profonde ; la somnolence s'accroît légèrement ; l'état général semble très mauvais.

Une injection de 6 grammes de bicarbonate en solution au 1/10 est faite. Bientôt le lapin court dans la salle ; il ne peut rester en place ; son agitation présente les caractères du délire. Le lendemain il était mort. Les urines étaient hémorragiques.

Expérience VII. — 17 novembre. — Lapin de 2 kil. 170.

Je fais une injection proportionnellement identique à celle de la veille quant à la quantité d'acide par kilog., mais beaucoup plus concentrée (en 50 cent. cubes de sérum) afin de pouvoir, dans le cas où cela serait possible ou nécessaire, pousser une injection d'alcalin plus diluée, l'administration du bicarbonate dans l'expérience de la veille n'ayant pas donné tout le résultat espéré, bien que dans l'expérience V le lapin ait survécu à une injection identique. Mais le lapin meurt immédiatement après l'injection faite en 1/4 d'heure comme précédemment.

Expérience VIII. — 20 novembre. — Lapin de même poids que celui de l'expérience précédente (2 kil. 170). Quantité d'acide également identique, mais diluée en 80 cent. cubes de sérum et injectée plus lentement, en 25 minutes.

Après l'injection, dyspnée intense. Après 1/4 d'heure, somnolence légère, puis, petit à petit, l'animal reprend son état normal ; après une heure, il court dans la salle. Je fais alors une injection

nouvelle de 0 gr. 50 d'acide lactique dans 25 cent. cubes de sérum, en 15 minutes ; elle détermine une mort immédiate.

Ainsi, avec l'acide lactique, j'ai pu obtenir une certaine somnolence et résolution musculaire que je n'avais pu observer avec l'acide chlorhydrique. L'acide lactique étant moins toxique que l'acide chlorhydrique, j'ai pu aussi, comme dans l'expérience VI, déterminer une mort moins immédiate et pratiquer l'injection de bicarbonate. Le résultat n'a pas été brillant. Mais la concentration extrême de la solution, que nécessite la grande quantité d'alcalins à injecter sous un faible volume, est certainement défavorable bien que j'aie pratiqué ces mêmes injections sur le lapin normal sans déterminer de troubles.

Acide butyrique.

Je poursuis mes expériences en employant alors l'acide butyrique.

L'acide butyrique est plus toxique que l'acide lactique. D'après M. Desgrez, la dose mortelle d'acide butyrique par kilog. de poids corporel de lapin serait seulement de 0 gr. 329.

Expérience IX. — 22 novembre. — Lapin de 1 kil. 750.

Suivant mes expériences précédentes, je pense qu'il est préférable d'employer tout d'abord une dose inférieure à la dose mortelle, mais en solution concentrée, par conséquent d'un faible volume, en un temps aussi restreint que possible.

L'injection est faite avec seulement 0 gr. 409 d'acide butyrique dans 40 cent. cubes de solution saline à 0,85 % en 1/4 d'heure.

Au cours de l'expérience, la dyspnée devient intense, les mouvements respiratoires sont rapides, courts, superficiels.

Après l'injection, l'animal, détaché, reste en place, immobile, très dyspnéique; 110 mouvements respiratoires à la minute; il est agité de frissons continus.

1/2 heure après : somnolence; les paupières se ferment à demi; l'immobilité est complète; émission d'urines très chargées et très acides.

3/4 d'heure après : l'animal fait quelques mouvements et la somnolence disparaît peu à peu.

Il n'est pas pratiqué d'injection de bicarbonate.

Le lendemain le lapin est tout à fait normal.

Expérience X. — 24 novembre. — Lapin de même poids que le précédent. Injection identique à celle de l'avant-veille, mais poussée plus rapidement, en 10 minutes.

Dès qu'il est libéré de l'appareil de contention, l'animal se ramasse en boule; immobile, les paupières mi-closes, il somnole et cette somnolence, très accentuée et très nette, se poursuit pendant 1/2 heure. Quand on le pousse il fait quelques pas, s'arrête et retombe dans l'immobilité et la somnolence. La respiration, très difficile, profonde, est relativement lente, 80 mouvements respiratoires à la minute.

1/2 heure après l'injection, la somnolence disparaît et l'animal court dans la salle. Il n'est pas fait d'injection de bicarbonate de soude.

Dans une série d'expériences suivantes j'augmente petit à petit la dose d'acide butyrique, m'arrêtant quand des symptômes inquiétants apparaissent; déterminant ainsi des états résolutifs et somnolents de plus en plus accentués, mais qui ne persistent toutefois guère au-delà d'une demi-heure, trois quarts d'heure, l'état général restant toujours assez bon.

Par des doses trop fortes j'ai tué, immédiatement, quelques sujets, mais je n'ai perdu aucun de ceux qui étaient restés somnolents plus d'un quart d'heure.

INTOXICATION CHRONIQUE

Sur le lapin de l'expérience X je tente de déterminer alors une intoxication chronique.

a). 26 novembre. — Ce lapin qui, lors de l'expérience X (24 novembre) pesait 1 kil. 750, n'a plus pour poids que 1 kil. 700.

Ce jour, je fais une injection très faible, de 4 décigrammes seulement d'acide butyrique dans 40 cent. cubes de sérum, en 25 minutes.

Elle détermine une somnolence très légère.

b). 27 novembre. — L'état général est bon. Le poids est le même que la veille.

Je fais une injection contenant une quantité d'acide égale à celle de la précédente mais en solution dans 30 cent. cubes de sérum au lieu de 40, et en 20 minutes au lieu de 25.

L'animal reste dans l'immobilité absolue, somnolent, les paupières presque complètement fermées. Après une heure il commence à marcher dans la salle.

c). 29 novembre. — Le lapin, amaigri, inappétent, est légèrement somnolent. Les urines sont très diminuées de volume : 140 cent. cubes en 48 heures ; très denses : 1050.

Je fais une injection seulement de 3 décigrammes d'acide butyrique dans 30 cent. cubes en 15 minutes.

Après l'injection l'animal n'est pas sensiblement différent d'aujourd'hui.

d). 30 novembre. — Etat général semblable à celui de la veille. Somnolence légère. Amaigrissement.

Injection de 4 décigrammes d'acide butyrique en 15 cent. cubes de sérum, en 10 minutes.

Même aspect qu'avant l'injection.

e). 1^{er} décembre. -- Injection de 6 décigrammes en 20 cent. cubes, en 20 minutes.

Accentuation de la somnolence. L'état général semble assez mauvais. L'appétit a diminué, le poids est à peu près constant.

f). 2 décembre. — Etat général mauvais.

Il est injecté 8 décigrammes d'acide butyrique en 30 cent. cubes en 5 minutes.

Détaché de l'appareil de contention, l'animal reste étendu complètement, la tête reposant sur le sol, les yeux clos.

Il ne fait aucun mouvement, ne répond pas aux excitations. Dyspnée intense, mouvements respiratoires : 80 à la minute. La respiration prend par instant un rythme particulier rappelant celui de Cheyne-Stokes (j'ai recherché au cours de ces expériences le rythme de Kussmaul et ne l'ai jamais observé).

Un quart d'heure après : immobilité toujours absolue. La respiration devient plus pénible, plus lente, irrégulière. L'animal est plongé dans un véritable coma. La mort semble imminente. Etendu complètement, la tête reposant sur le sol, il n'a pu rétracter ses pattes tendues pendant l'expérience.

Une injection de bicarbonate (3 grammes en 30 cent. cubes), est poussée lentement en 20 minutes.

Après l'injection, le lapin se met en boule, reste immobile. Il a des urines sanglantes. Puis après une douzaine de minutes il fait quelques mouvements, mâchonne, cherche sa nourriture. Une heure après l'expérience il court dans la salle.

Le lendemain l'état général est assez bon. Les urines, toujours hémorragiques, sont très denses : 1040 ; abondantes : 250 cent. cubes. Le coefficient de déminéralisation égal à 0,483.

Suivi pendant quelques jours, l'état général s'améliore, les urines deviennent moins abondantes, moins denses, ne sont plus hémorragiques. L'appétit renaît, le poids augmente rapidement, l'état de somnolence et d'hébétude disparaît complètement.

Ainsi cette intoxication acide chronique, déterminée

pendant 7 jours, avec des doses faibles d'abord, puis de plus en plus fortes, a abouti à un coma très prononcé où la mort du lapin semblait presque évidente. L'injection de bicarbonate de soude a eu certainement une action très prononcée sur la résolution du coma. Malheureusement elle a été la cause aussi, sans doute par pléthore vasculaire consécutive à des phénomènes osmotiques intenses (vu la concentration de la solution), de l'hématurie observée.

Ainsi les phénomènes comateux, peu prononcés avec l'acide lactique, ont été très nets (surtout dans le cas chronique) avec l'acide butyrique.

Or l'acide lactique est un acide à deux fonctions, acide et alcool, tandis que l'acide butyrique ne possède que la seule fonction acide. La fonction acide semblerait donc bien être la cause du coma. La fonction alcool l'atténuerait au contraire. Ces résultats correspondent avec ceux obtenus, dans un ordre d'idées différents, par M. Desgrez, qui a montré que l'introduction de la fonction alcool secondaire dans la molécule des acides propionique et butyrique diminue la toxicité de ces corps, les acides lactique et oxybutyrique étant moins toxiques. Mes expériences permettent donc d'ajouter que *l'introduction de la fonction alcool diminue les phénomènes comateux*.

Il était intéressant de continuer les expériences en ce sens. Je les poursuivis avec l'acide propionique (dont l'acide butyrique est l'homologue supérieur) $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—COOH}$, acide monobasique, à fonction simple et l'acide β oxybutyrique acide-alcool.

Acide propionique.

Expérience XI. — 15 décembre. — Lapin de 2 kil. 800

Injection de 6 décigrammes d'acide propionique en 30 cent. cubes de solution saline tiède à 0 gr. 8 % en 10 minutes.

Cinq minutes après l'injection, somnolence assez marqué avec bon état général ; seulement une légère dyspnée. La somnolence continue pendant un quart d'heure, puis l'animal reprend son aspect normal. La dose d'acide propionique a été un peu insuffisante.

16 décembre. — Le lapin de la veille est d'apparence tout à fait normale.

Il a émis 200 cent. cubes d'urine en 24 heures, d'une densité de 1020. Il n'y a ni sucre ni albumine (l'injection acide déterminerait, d'après certains auteurs, la glycosurie et l'albuminurie) ; l'extract sec = 0,83 ; l'extract calciné = 0,42.

Il lui est fait une nouvelle injection de 4 décigrammes d'acide propionique dans 20 cent. cubes en 5 minutes.

Pendant l'injection l'animal ne présente qu'une très légère dyspnée, pas de mouvements convulsifs ; détaché, il se met légèrement en boule et reste somnolent avec un bon appétit général. Après un quart d'heure il marche dans la salle.

17 décembre. — Le lapin se porte bien ; il est toutefois peu vif ; n'a presque pas touché à sa nourriture.

Il a émis 150 cent. cubes d'urines dans les 24 heures, D. : 1035. Ni sucre ni albumine. Extract sec = 1,35. Extract calciné = 0,70.

Il lui est injecté 8 décigrammes d'acide propionique en 20 cent. cubes de sérum, en 5 minutes. L'animal se débat par instants dans l'appareil de contention, il a une dyspnée très prononcée, quelques mouvements convulsifs.

Détaché, il fait d'abord quelques pas, puis reste immobile. La respiration est lente et profonde. Les paupières mi-closes, replié sur lui-même, le poil hérissé, il est dans un état de somnolence accentué ; l'aspect général est très mauvais. Je lui fais une injection de 30 cent. cubes de bicarbonate de soude au 1/10, à laquelle

j'ajoute 1 cent. cube d'alcool éthylique. Pendant quelques instants l'état général semble empirer, puis la somnolence disparaît et fait même place à une certaine agitation. Le lendemain l'animal vivait.

De ce que la fonction alcool diminuait la toxicité des acides, j'ai ajouté de l'alcool éthylique au bicarbonate de soude. Evidemment une fonction alcool introduite dans la molécule d'un acide est bien différente d'un alcool déterminé et l'action de l'alcool éthylique n'a sans doute qu'une analogie lointaine avec l'action de la fonction alcool d'un acide alcool. Toutefois l'alcool, à petite dose, dans un état comateux ne pouvait être qu'avantageux. D'autre part l'alcool en se combinant plus ou moins, avec les acides, pouvait déterminer un commencement d'éthérification et par conséquent la formation de corps neutres. Dans l'organisme du comateux ne trouve-t-on pas du reste une certaine quantité d'éther diactétique, corps pouvant être considéré comme résultant d'une action de défense de l'organisme ?

Neubauer (*Münchener medic. Wochensch.*, 1906, 26 avril) a, pour des raisons pathogéniques tout-à-fait différentes, expérimenté aussi l'alcool au point de vue thérapeutique, et a constaté, après l'administration de doses modérées (de 65 à 135 grammes) une grande amélioration de l'acétonurie et de la glycosurie. Benedikt et Towk, cités par Lépine, ont aussi vu chez un diabétique acétonémique la substitution de l'alcool à la graisse amener un bon résultat. Ils ont employé de 50 à 80 grammes d'alcool. Magnus Lévy considère l'alcool comme indispensable : le diabétique doit absorber au moins 30 grammes d'alcool par jour. Mais il envisage

cette utilité de l'alcool comme un moyen d'économiser les graisses : 30 grammes d'alcool économisant 20 grammes de graisses, en brûlant à leur place. En cas d'acidose l'alcool est encore plus favorable ; l'excrétion des acides s'est montrée abaissée par l'ingestion de 60 à 100 grammes d'alcool.

Acide β oxybutyrique.

Expérience XII. — 1^{er} février. — Lapin de 2 kil. 300.

Injection de 3 gr. 5 d'acide β oxybutyrique en 30 cent. cubes de sérum artificiel tiède, en 8 minutes.

Pendant l'injection la respiration s'accélère ainsi que les mouvements cardiaques ; l'animal se débat légèrement dans l'appareil.

Libéré, toujours un peu dyspnéique, il trotte dans la salle, s'arrête, repart.

Après 10 minutes, il s'arrête plus longuement ; reste sans bouger, le poil hérissé, légèrement replié en boule ; la respiration s'accélère ainsi que les battements cardiaques ; puis il fait de nouveau quelques pas, s'arrête et retombe dans un état très peu caractérisé de somnolence pendant quelques minutes. Après 20 minutes, tout est terminé et il a repris son aspect normal.

5 minutes après l'injection il a émis des urines acides dans lesquelles on pouvait déceler la présence d'acide diacétique. *L'organisme avait donc rapidement transformé par oxydation une partie de l'acide β oxybutyrique en acide diacétique.*

Ainsi les résultats des expériences XI et XII confirmaient les déductions tirées des expériences précédentes.

De la toxicité spécifique à la molécule de chaque acide.

Les expériences précédentes ont montré que certains acides déterminent un état comateux plus accentué que

d'autres : que les acides comprenant dans leur molécule une fonction alcool, sont moins comaligènes que les acides à fonction simple. Mais pouvons-nous en conclure que ce soit la fonction acide qui est cause du coma ? Ces acides ne sont-ils pas nuisibles à l'organisme seulement en vertu d'une toxicité spécifique ? Afin de résoudre cette question j'ai pris 2 lapins de même poids ; à l'un j'ai injecté une quantité donnée d'acide, en dilution donnée, dans un temps donné ; à l'autre j'ai injecté un sel de ce même acide (sel de soude) dans des conditions identiques de dilution et de temps. Ainsi le rôle de l'acide était bien mis en évidence et d'autre part aussi l'action de la spécificité de la molécule. J'ai fait deux séries d'expériences : l'une avec l'acide lactique et le lactate de soude, l'autre avec l'acide butyrique et le butyrate de soude.

Afin que la quantité d'acide, libre ou neutralisé, restât la même, les doses d'acide ou de sel ont été calculées d'après le poids moléculaire :

Acide lactique :	90	Acide butyrique :	88
Lactate de soude :	112	Butyrate de soude :	110

J'ai donc fait les solutions suivantes :

Acide lactique...	0 gr. 90	par 10 cent. cubes d'eau distillée.
Lactate de soude...	1 gr. 12	— — —
Acide butyrique...	0 gr. 88	— — —
Butyrate de soude..	1 gr. 10	— — —

Les injections ont été faites, chacune, en 4 minutes, sur des lapins de poids très voisin de 2 kilog.

Les résultats ont été les suivants :

	Dose mortelle par kil. de lapin.
Acide lactique (toxicité acide + toxicité propre à la molécule lactique)	1 gr. 03
Lactate de soude (toxicité propre à la molécule lactique).....	3 gr. 80
Acide butyrique (toxicité acide + toxicité propre à la moléc. butyrique)	0 gr. 40
Butyrate de soude (toxicité propre à la molécule butyrique).....	3 gr. 20

Il faut donc 3 gr. 8 de lactate de soude (corps neutre, qui ne possède plus que la toxicité spécifique de la molécule lactique (1) pour tuer 1 kilog. de lapin, alors qu'avant neutralisation 1 gr. 03 d'acide lactique suffisaient pour tuer également 1 kilog. de lapin. Donc, du fait de la neutralisation, la toxicité est devenue 3, 6 fois moindre. De même, après neutralisation, la toxicité de l'acide butyrique est devenue 8 fois moindre.

Ainsi la toxicité acide absolue de l'acide butyrique serait beaucoup plus considérable que la toxicité acide absolue de l'acide lactique. Or, les expériences rapportées plus haut nous ont précisément montré que les acides alcools (acide lactique) étaient moins toxiques (Desgrez) et moins comatigènes que les acides simples organiques, tels que l'acide butyrique). *La fonction alcool aurait donc une action directe sur la fonction acide.* Ceci nous expliquerait peut-être aussi les résultats insuffisants de la médication alcaline qui, dans les conditions les plus satisfaisantes, pourrait supprimer la toxicité acide, mais laisserait subsister la toxicité spécifique à chaque acide, laquelle, on le voit, est loin d'être négligeable.

(1) Nous n'avons point tenu compte d'une action possible propre à la soude. Mais les 2 sels employés s'étant montrés de toxicité identique, cette négligence ne semble pas avoir pu influencer le rapport de ces nombres entre eux.

J'ai poursuivi ces expériences avec l'acide β oxybutyrique et le β oxybutyrate de soude, les injections étant faites dans des conditions identiques aux précédentes.

La toxicité de l'acide β oxybutyrique étant de 1 gr. 5 par kilogr. de lapin, une injection de 7 gr. 34 d'acide β oxybutyrique neutralisé par la soude, en 60 cent. cubes d'eau distillée, en 4 minutes, fut faite sur un lapin de 2 kilogr., elle ne détermina qu'une forte dyspnée.

Une nouvelle injection de 10 grammes d'acide β oxybutyrique neutralisé fut poussée sur un autre lapin de 2 kilogr.; elle n'entraîna pas encore la mort, mais une dyspnée extrêmement accentuée.

Une 3^e injection est faite sur un lapin de 2 kilogr.. La dose mortelle est atteinte à 12 gr. 50. Répétée une 4^e fois, l'expérience donne de nouveau un chiffre semblable.

Ainsi, 6 gr. 25 d'acide β oxybutyrique neutralisé par la soude représentent la dose mortelle par kilogr. de lapin. Par neutralisation, la toxicité de l'acide β oxybutyrique est donc abaissée d'environ 4 fois.

Lorsqu'on considère les acides précédents, classés par degré de toxicité acide et formules développées :

Acide butyrique	$\text{CH}^3\text{—CH}^2\text{—CH}^2\text{—COOH}$
Acide lactique	$\text{CH}^3\text{—CHOH—COOH}$
Acide β oxybutyrique	$\text{CH}^3\text{—CHOH—CH}^2\text{—COOH}$

On voit que la fonction alcool joue un rôle évident dans leur toxicité moindre. Si, après saturation, on les classe de nouveau par ordre de toxicité spécifique, on a :

Acide lactique	$\text{CH}^3\text{—CHOH—COOH}$
Acide β oxybutyrique	$\text{CH}^3\text{—CHOH—CH}^2\text{—COOH}$
Acide butyrique	$\text{CH}^3\text{—CH}^2\text{—CH}^2\text{—COOH}$

L'acide lactique est celui dont la neutralisation a fait le moins varier la toxicité, qui, par conséquent, a la toxicité spécifique la plus grande. Or, l'acide lactique n'a pas de groupement CH^2 . Puis vient l'acide β oxybutyrique, qui a un groupement CH^2 . Enfin arrive l'acide butyrique qui a deux CH^2 . *Le groupement CH^2 diminue donc la toxicité spécifique.*

Influence de l'acidose sur l'élimination des matières organiques et minérales.

Au cours de certaines des expériences précédentes, j'ai recherché l'influence de l'acidémie déterminée sur le volume des urines et sur l'élimination des matières organiques et minérales urinaires.

Il était, en effet, intéressant de voir si, comme au cours de la guérison du coma, telle que la décrivent les auteurs allemands, il y avait chez le lapin qui survit une polyurie facilitant l'élimination des acides, et, d'autre part, qu'elle était la déperdition de l'organisme tant en éléments organiques que minéraux après une acidémie passagère.

M. Desgrez et Mlle Guende, par des recherches très précises, ont déterminé chez les animaux en état de dyscrasie acide, les variations du coefficient de déminéralisation, c'est-à-dire du rapport de la quantité des matières minérales à celles des substances totales dissoutes dans les urines. Par des expériences nombreuses, portant sur plusieurs cobayes recevant une alimentation de composition constante, ils ont fixé la valeur normale du coefficient de déminéralisation à 0,63. Puis ils ont

observé les variations subies par ce rapport sous l'influence de la dyscrasie engendrée : 1° par un acide organique ; 2° par un acide minéral. Sous l'influence de la dyscrasie acide organique, le coefficient devint 0,69 ; sous l'influence de la dyscrasie acide minérale, 0,77.

De plus, M. Desgrez a déterminé quel était le degré d'action de chacun des corps acétoniques sur le coefficient de déminéralisation et a montré que la déperdition des matières minérales atteignait son maximum avec les deux composés acides.

J'ai recherché quel était le trouble apporté dans les éliminations, tant organiques que minérales, par une simple injection acide. L'élimination normale de ces substances par les animaux en expérience, n'a pas été déterminée au préalable. Mais l'expérience ici n'a pas pour but de montrer la variation par rapport à la normale ; seulement la marche de cette variation.

Lapin de l'expérience IX (lapin de 1 kilogr. 750. Injection de 0 gr. 409 d'acide butyrique dans 40 cent. cubes de solution saline tiède à 0 gr. 8 %, en 1/4 d'heure).

Quantités totales éliminées par jour :

NOMBRE DE jours apr. l'inject.	QUANTITÉ d'urines	DENSITÉ	EXTRAIT total	EXTRAIT organique	EXTRAIT minéral
1	250 cent. cubes	1025	12 gr. 87	5,12	7,75
2	250 —	1025	12 25	7,50	4,75
3	190 —	1040	12 44	7,79	4,65
4	100 —	1035	6 30	3,30	3, »
5	150 —	1035	9 »	4,73	4,27
6	175 —	1030	9 18	4,81	4,37

Par ce tableau, nous voyons que les 3 premiers jours qui ont suivi l'injection acide sont caractérisés par une

élimination totale énorme par rapport à celle des 3 derniers jours. Si nous additionnons séparément les éliminations des 3 premiers jours et celles des 3 derniers, nous avons en effet :

	Dans les 3 premiers jours	Dans les 3 derniers jours
Extrait total	37,56	24,48
Extrait organique	20,21	12,84
Extrait minéral	17,15	11,64

Soit, en plus dans la 1^{re} période :

Extrait organique	Extrait minéral
+ 7,37	+ 5,51

ce qui fait, par jour, en plus dans la 1^{re} période que dans la 2^e période :

Extrait organique	Extrait minéral
+ 2,46	+ 1,83

La dyscrasie acide détermine donc une perturbation très marquée dans les éliminations qu'elle augmente considérablement. Cette augmentation porte à la fois sur les matières organiques et sur les matières minérales, mais, et c'est là un point généralement laissé dans l'ombre, bien plus sur les matières organiques que sur les matières minérales.

L'expérience recommencée avec le lapin 25

Lapin de 4 kilogr. 810. Injection de 0 gr. 546 d'acide butyrique dans 60 cent. cubes de solution saline tiède à 0^{es}8 ‰, en 1/2 heure.

A donné des résultats aboutissant à des conclusions identiques.

Il est remarquable aussi de noter que l'injection acide détermine une diurèse abondante, immédiate et brève, semblable à celle indiquée en cas de guérison du coma.

Recherches cliniques de l'acidose chez les malades mis au jeûne, et production de l'acidose par auto-phagie expérimentale.

L'acétone a été fréquemment observée au cours des états de dénutrition ; il n'en est pas de même de l'acidose dont la présence est plutôt théorique, reposant sur la notion des relations qui existent entre les différents corps dits acétoniques, que constatée expérimentalement ou cliniquement. Or, l'acidose n'accompagne pas forcément l'acétonurie ; et la réaction de Lieben peut déceler la présence d'acétone sans que celle de Gerhardt indique la moindre trace d'acide diacétique. De telle sorte que l'odeur d'acétone, dégagée par les urines ou l'haleine, ne saurait être un signe absolu d'acidose.

Dans le but de vérifier la présence effective de l'acide diacétique, j'ai recherché la réaction de Gerhardt dans les urines de quelques grands opérés mis au jeûne absolu depuis plusieurs jours, avant et après l'opération. J'ai noté la coloration vin de Porto, caractéristique de la présence d'acide diacétique dans les urines lorsqu'on y a versé quelques gouttes de perchlorure de fer, chez des malades très différents (hématocèle rétro-utérine, salpyngite, prolapsus utérin, cancer du sein, etc.), mais qui tous étaient au jeûne complet depuis au moins

trois jours. Avant trois jours de jeûne la réaction est habituellement nulle. Au delà de 3 jours, elle est sensible, mais jamais très accentuée. La netteté de la réaction ne dépend pas du reste uniquement du nombre de jours de jeûne, mais aussi de l'état d'embonpoint relatif du malade. D'une manière générale, les malades les plus maigres présentent les réactions les plus nettes, à nombre de jours de jeûne égal. L'intensité de la réaction de Lieben (de l'acétone) n'était aucunement en rapport avec celle de la réaction de Gerhardts ; et telles urines qui semblaient relativement riches en acétone paraissaient très pauvres en acide diacétique ou inversement, ou même la réaction positive en un cas était absolument négative en l'autre.

D'une manière générale, chez les opérés, même au jeûne depuis 4 ou 5 jours, les réactions, bien que positives, sont toujours faibles. Aussi, dans le but de constater nettement la formation des corps acétoniques aux dépens de l'organisme mis à l'état de jeûne absolu, ai-je expérimenté sur le lapin.

Après avoir soumis un lapin de 2 kilog. pendant 6 jours au régime constant et abondant de 400 grammes de choux et 50 grammes de son par jour, je l'ai mis pendant 8 jours complets à la diète absolue (ni aliments solides, ni boissons).

Pendant les 6 jours de régime constant j'ai noté chaque jour la quantité des urines, leur densité, la valeur de l'extrait total, de l'extrait minéral et de l'extrait organique. J'ai trouvé ainsi pour les 6 jours les moyennes suivantes :

Quantités d'urines par 24 heures = 180^{cc} ,

Densité = 1028 ;

Extrait total = 7,38 ;

— minéral = 3,82 ;

— organique = 3,63 ;

Coefficient de déminéralisation = 0,51 ;

Réaction des urines : alcaline. Ni sucre, ni acétone, ni acide diacétique.

Le lapin mis au jeûne, les urines se maintiennent alcalines pendant deux jours. Le troisième jour elles deviennent neutres, puis, à partir du quatrième, acides.

Jusqu'au quatrième jour les réactions de Gerhardt et de Lieben sont négatives ; le quatrième jour l'acétone est décelable, mais en très faible quantité ; la réaction de Gerhardt est toujours nulle.

Le cinquième jour, la réaction de Lieben persiste, faible. Celle de Gerhardt apparaît.

Le sixième jour, la réaction de Gerhardt se fait plus nette. La réaction de Lieben se maintient toujours faible.

Les septième et huitième jours, la réaction de Lieben, bien que positive, est toujours peu nette. Mais la belle coloration vin de Porto de la réaction de Gerhardt devient tout à fait caractéristique : l'acide diacétique s'est nettement formé aux dépens des albumines du lapin qui a maigri de 900 grammes, c'est-à-dire de presque la moitié de son poids primitif.

La réaction de Gerhardt persiste dans toute sa netteté pendant plusieurs jours, alors même que le lapin a été remis dans des conditions normales d'alimentation.

L'apparition tardive de l'acide diacétique, chez ce lapin de 2,000 grammes, riche en réserves de graisses, tient sans doute à ce que l'acide diacétique ne se serait

formé qu'aux dépens des albumines et par conséquent que lorsque les graisses auraient disparu ?

Symptomatologie de l'acidose (d'après l'acidose aiguë expérimentale du lapin).

Si dans cette étude j'ai rattaché, sans m'en éloigner, la question de l'acidose à celle du coma diabétique, c'est que les nombreux travaux entrepris en ce sens par l'école allemande ont toujours eu en vue l'édification d'une théorie pathogénique du coma diabétique et, par suite, de son traitement. Mais aujourd'hui que l'on connaît mieux les rapports des corps dits acétoniques et qu'il est bien démontré que l'acétone se retrouve dans toutes les maladies où apparaissent la dénutrition et l'autophagie, on ne saurait plus restreindre cette étude au seul coma diabétique.

Il semble donc qu'on doive élargir la question, donner à l'acidose toute l'ampleur d'un processus pathologique commun à nombre d'affections bien différentes, la considérer comme un syndrome aigu terminal de toutes les maladies cachectisantes s'accompagnant de forte dénutrition (cancer de l'œsophage, de l'estomac, anorexie nerveuse, grandes opérations chirurgicales, obstruction intestinale, vomissements incoercibles, vomissements cycliques des enfants, etc., etc.). L'observation toute récente, publiée par M. Marcel Labbé (*Presse Médicale*, 5 février 1910), d'un cas de coma acidotique survenu au cours de l'évolution d'un abcès du foie, est à ce point de vue d'un intérêt considérable.

La symptomatologie du syndrome acidotique est du

reste infiniment moins complexe que celle du coma diabétique, dont la plupart des symptômes décrits sont d'ailleurs précocateurs.

Si, réunissant les différents phénomènes notés au cours des expériences précédentes, nous les groupons pour former une symptomatologie de l'acidose expérimentale chez le lapin, nous voyons que cette symptomatologie est bien semblable à celle du coma diabétique, à sa période vraiment comateuse :

Les troubles respiratoires sont très prononcés. Ce sont eux qui manifestent de la manière la plus frappante l'intoxication de l'organisme. Ils sont toujours très nets, mais n'affectent pas cependant un type dyspnéique unique et caractéristique. Au contraire, les types respiratoires sont très variables au cours d'une même expérience, et cela sans qu'il y ait un ordre déterminé dans leur apparition : le plus souvent toutefois, au début la respiration se fait rapide et superficielle, puis elle se ralentit, devient presque normale, pour ensuite être lente et profonde, à type inverse quelquefois ; le type de Cheyne-Stokes est assez fréquent ; le type de Kussmaul est, au contraire, très rare. Du reste, le type respiratoire décrit par Kussmaul dans le coma diabétique fait partie bien plutôt de la période d'invasion du coma, de cet ensemble symptomatique que l'on a décrit sous le nom de « petits signes de l'acétonémie », où il n'existe du reste pas toujours ; mais, dans la période comateuse, proprement dite, les cliniciens le signalent rarement. Aussi, la critique de Benedict (*in loco citato*), reprochant à l'intoxication acide expérimentale de ne pas reproduire le type respiratoire caractéristique du coma diabétique, ne paraît-elle

pas former un obstacle bien considérable à l'acceptation de la théorie acidosique.

Les battements cardiaques s'accélèrent rapidement pour devenir bientôt incomptables.

La température centrale baisse ; l'animal se refroidit, devient algide, est agité de tremblements, de frissons ; le poil est hérissé.

La résolution musculaire est très accentuée : si on pousse l'animal, ses pattes de devant fléchissent et sa tête frappe le sol. Il est incapable de faire un pas (lorsqu'il est en plein coma) ; il somnole, les yeux mi-clos.

On n'observe pas de convulsions. Les pupilles sont normales ; les globes oculaires parfois exorbités.

Déjà les urines émises au cours de l'expérience sont très fortement acides. Si on donne du bicarbonate, elles deviennent également très vite alcalines. Les éliminations se font avec une grande rapidité.

La mort est très remarquable ; c'est une mort brusque, une mort violente : au cours de l'expérience, sans que les symptômes dyspnéiques ou cardiaques aient revêtu un caractère plus accentué qui puisse faire prévoir l'approche de la mort, sans qu'aient apparu ni convulsions, ni même simples débattements de l'animal dans l'appareil, ni dilatation pupillaire, tout à coup la respiration s'arrête.

Si l'on regarde plus attentivement, attendant en quelque sorte la reprise des mouvements respiratoires, on ne voit plus que les anses intestinales qui dessinent sous la paroi leurs mouvements agoniques. L'animal est mort. Il est mort brusquement, comme si l'acide avait atteint tout à coup sa dose mortelle et ait tué vio-

lemment. Aussi, l'animal meurt-il toujours en expérience ou ne meurt pas du tout : la dose mortelle de l'acide a été atteinte ou non. Si elle a été atteinte, elle a tué immédiatement ; si elle n'a pas été atteinte, l'organisme, plus ou moins malade, réagit, neutralise l'acide et constamment l'animal est retrouvé vivant le lendemain.

L'absence complète de symptômes précurseurs de cette mort violente est telle que, plusieurs fois, la mort coïncidant avec le moment où je détachais l'animal de l'appareil, c'est-à-dire avec la fin de l'injection (calculée pour déterminer la mort), je fus fort surpris de voir la tête du lapin tomber inerte sur la table, au lieu de trouver un animal se débattant pour se mettre sur ses pattes.

Cette mort semble être, au premier abord, bien différente de celle décrite habituellement dans le coma diabétique par les auteurs, qui insistent beaucoup sur la brusquerie d'apparition du coma, mais infiniment moins sur celle de la mort. M. Marcel Labbé, qui a noté avec une extrême précision les moindres détails de l'évolution du coma dans de récentes observations, a été frappé précisément par la « rapidité stupéfiante » de sa terminaison : « Comme la malade, dit-il, dans une de ses observations, n'exhalait nullement une odeur d'acétone et ne présentait point l'état de somnolence qui appartient au coma, je n'ordonnai point dès ce matin-là de bicarbonate de soude ». Or, cette malade, dans la nuit, tombait dans le coma, et à 4 heures du matin était morte. Et M. Labbé rapporte un cas du Prof^r Landouzy : une dame de province entre deux courses dans Paris vint le consulter ; à l'odeur acétonique de l'haleine, il lui conseilla de rentrer

rapidement chez elle et de se reposer. Le soir elle tombait dans le coma ; elle mourait dans la nuit.

La mort est ainsi le plus souvent d'une brusquerie intense, comme si, en clinique de même qu'expérimentalement, l'acide, par suite d'une neutralisation insuffisante, ou pour une autre cause, atteignait tout à coup sa dose mortelle.

CONCLUSIONS

1° Les injections acides expérimentales déterminent chez le lapin des phénomènes comateux tels que l'on peut admettre que les symptômes du coma diabétique confirmé sont sous la dépendance de la quantité considérable d'acides qui se forme à ce moment dans l'organisme malade ;

2° Au point de vue de leur action sur l'économie, il faut nettement distinguer les acides minéraux des acides organiques :

Les acides minéraux ne déterminent pas le coma. Les acides organiques sont comatigènes, mais les acides alcools le sont beaucoup moins que les acides à fonction simple ;

3° La fonction acide n'est pas seule à entrer en jeu dans la toxicité de l'acide. Il est une toxicité spécifique de la molécule de chaque acide particulier. Ce fait explique, en partie, que le bicarbonate de soude n'ait pas toute l'efficacité qu'il posséderait si l'acide n'agissait qu'en tant qu'acide ;

4° La fonction alcool semble avoir une action directe sur la fonction acide pour en diminuer la toxicité. S'accomplirait-il dans l'organisme un commencement d'éthérification ?

5° Le groupement CH^2 diminue la toxicité moléculaire spécifique de chaque acide ;

6° Les acides agissent en déterminant dans l'organisme une spoliation considérable des matières minérales et organiques, mais surtout des matières organiques ;

7° Le coma diabétique, n'a rien de spécifique : c'est un coma acidotique. Et l'acidose, vu l'origine des acides (dénutrition, autophagie, cachexie), et leur formation aux dépens des matières albuminoïdes, est un syndrome commun à toutes les maladies cachectisantes s'accompagnant de forte dénutrition.

Vu :

Le Président de la Thèse,

ROGER.

Vu :

Le Doyen,

D. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- Beauvy. *L'acétonurie en dehors du diabète et de la puerpéralité*. Thèse Paris, 1904.
- Benedict (H.). Der Hydroxylionengehalt des Diabetikenblutes. *Pflüger's Archiv*, t. 115, 1906.
- Bouchard (Ch.). De la méthode des injections intra-veineuses. *Soc. de biologie*, décembre 1884.
- Desgrez et Adler. Contribution à l'étude de la dyscrasie acide. *Comptes-rendus Acad. des Sciences*, 16 nov. 1903.
- Desgrez et Mlle Guende. Des variations du coefficient de déminéralisation chez les animaux en état de dyscrasie acide. *Comptes-rendus Acad. des Sciences*, 29 mai 1905.
- Contribution à l'étude de la dyscrasie acide. *Comptes-rendus Acad. des Sciences*, 27 mars 1905.
- Desgrez et Saggio. Sur la nocivité des composés acétoniques. *Société de biologie*, 1907, t. LXIII, p. 288.
- De Gennes. *Etude clinique et expérimentale sur l'acétonémie*, 1884.
- Gérard (E.). *Traité des urines*, Paris, 1907.
- Eppinger et Tedesko. *Biochem. Zeitschr.*, t. 16, p. 207-216, 1909.
- Huchard. Thérapeutique clinique. *Consultations médicales*, t. I, 1909.
- Hugounenq. *Précis de chimie physiologique et pathologique*, 1898.
- *Lyon Médical*, 3 juin 1909.
- Kobert. Contribution à l'intoxication acide par le phosphore. *Schmidt's Jahrbucher*, L. I, 1878.
- Labbé (Marcel). Coma par acidose et abcès du foie. *Presse Médicale*, 5 février 1910.
- Labussière. *Recherches sur l'acétonurie et le coma diabétique*. Thèse de Paris, 1909.
- Lépine (P.). Sur la pathogénie du coma diabétique. *Revue médicale*, 1887.
- *Les complications du diabète et leur traitement*. (Actualités médicales), 1906.
- *Le diabète sucré*, Paris, 1909.

- Lévy (Magnus). *Das coma diabeticum und seine Behandlung*. Berlin, 1909.
— De l'acide oxybutyrique et de ses rapports avec le coma diabétique.
Archiv für exper. Path. und Pharm., XLII.
Mauban. *Contribution à l'étude de l'acétonurie au point de vue clinique*.
Thèse de Paris, G. Steinheil, 1905.
Minkowski. Présence de l'acide oxybutyrique dans l'urine des diabétiques.
Arch. für exper. Path. und Pharm., XVIII, 1884.
Naunyn. *Der Diabetes melitus*. Vienne, 1898.
Neubauer. *Münchener medic. Wochensch.*, 1906, 26 avril.
Richardière et Sicard. *Traité de médecine*: Diabète, 1909.
Roger (H.). *Digestion et nutrition*. Paris, 1910.
Romme. *De l'acétonurie*. Thèse de Paris, 1888.
Roque-Devic-Hugounenq. Du coma diabétique. *Revue de médecine*, 1892.
Szili (Alexandre). Recherches expérimentales sur l'intoxication acide.
Pflüger's Archiv, t. 115, 1906.
Walter. Recherches sur l'action des acides sur l'organisme des animaux.
Arch. für exper. Path. und Pharm. L. VII, p. 148, 1877.



Tra va il exécuté en commandite par des ouvriers syndiqués

SAINT-BRIEUC. — Typ. F. GUYON — (183-1-10-8).

